



FÜR GEISTIGES EIGENTUM
ationales Büro

A01N43/40

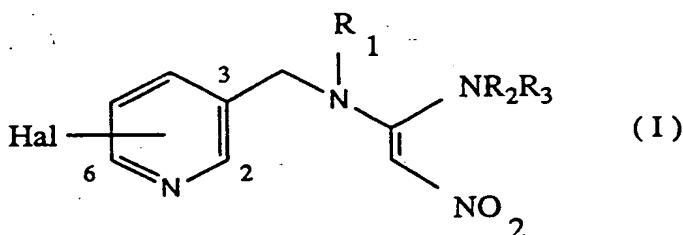
FENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

- 1 - * -

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A01N 43/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/24002 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. Dezember 1993 (09.12.93)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/01161</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Mai 1992 (23.05.92)</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CIBA-GEIGY AG [CH/CH]; Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : FRIEDEL, Thomas [AU/AU]; 49 The High Road, East Blaxland, NSW 2774 (AU). MOYSES, Eric, William [CH/CH]; Laufenerstrasse 26, CH-4058 Basel (CH). TINEMBART, Olivier [CH/CH]; Rue des Mûriers 16, CH-2800 Delémont (CH). MAIENFISCH, Peter [CH/CH]; Aegertenstrasse 21, CH-4118 Rodersdorf (CH). GSELL, Laurenz [CH/CH]; Maiengasse 56, CH-4056 Basel (CH).</p>		<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: CIBA-GEIGY AG; Patentabteilung, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel (CH).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, PL, RO, RU, SD, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), OAPI Patente (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>

(54) Title: 1-[N-(HALO-3-PYRIDYLMETHYL)]-N-METHYLAMINO-1-ALKYLAMINO-2-NITROETHYLENE DERIVATIVES FOR USE AGAINST FLEAS ON PETS

(54) Bezeichnung: 1-[N-(HALO-3-PYRIDYLMETHYL)]-N-METHYLAMINO-1-ALKYLAMINO-2-NITROETHYLEN-DE-RIVATE ZUR BEKÄMPFUNG VON FLÖHEN BEI HAUSTIEREN



(57) Abstract

Described are compounds of the formula (I), in which Hal is a halogen such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; R₁ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₇ cycloalkyl; R₂ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl or C₃-C₇ cycloalkyl and R₃ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl, for use in a method of controlling fleas on pets, in particular dogs and cats. Systemic application is preferred. Application is carried out by administering an amount effective against fleas of a substance of the formula (I) via the digestive tract or the blood of the host animal, hence administering the substance systemically to the pet, particularly a dog or cat.

(57) Zusammenfassung

Es werden die Verbindungen der Formel (I), worin Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht; R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet; R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht zur Verwendung in einem Verfahren zur Bekämpfung von Flöhen bei Haustieren, insbesondere bei Hunden und Katzen, wobei die systemische Applikation bevorzugt ist, beschrieben. Die Applikation erfolgt dadurch, dass man eine gegen Flöhe wirksame Menge der Substanzen der Formel (I) über den Verdauungstrakt oder über das Blut des Wirtstieres und somit systemisch an das Haustier, vorzugsweise den Hund oder die Katze, verabreicht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

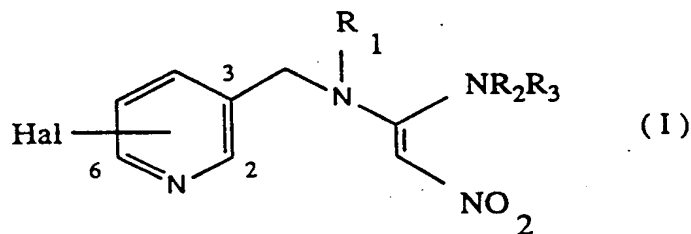
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

1-[N-(Halo-3-pyridylmethyl)]-N-methylamino-1-alkylamino-2-nitroethylen-Derivate zur Bekämpfung von Flöhen bei Haustieren

Die vorliegende Erfindung betrifft 1-[N-(Halo-3-pyridylmethyl)]-N-methylamino-1-alkylamino-2-nitroethylen-Derivate der nachstehenden Formel I zur Verwendung in einem Verfahren zur Bekämpfung von Flöhen bei Haustieren, insbesondere bei Hunden und Katzen, wobei die systemische Applikation bevorzugt ist. Sie betrifft auch ein Verfahren zur Eindämmung eines Flohbefalls an Hunden und Katzen, das dadurch charakterisiert ist, dass man eine gegen Flöhe wirksame Menge der genannten Substanz über den Verdauungstrakt oder über das Blut des Wirtstieres an das besagte Haustier, z.B. den Hund oder die Katze systemisch verabreicht.

Die eingangs genannten 1-[N-(Halo-3-pyridylmethyl)]-N-methylamino-1-alkylamino-2-nitroethylen-Derivate haben folgende chemische Struktur der Formel I:



worin

Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht.

Bevorzugt im Rahmen der Formel I sind wegen ihrer ausgeprägten Antifloh Wirkung folgende Untergruppen:

Gruppe a: Verbindungen der Formel I, worin Hal in der 6-Position steht. Besonders

bevorzugt sind dabei jene Vertreter worin Hal für Fluor, Chlor oder Brom steht, insbesondere die Chlor-Vertreter.

Gruppe b: Verbindungen der Formel I, worin R_1 für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl, vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl oder Cyclopropyl, insbesondere für Ethyl steht.

Gruppe c: Verbindungen der Formel I, worin R_2 für C_1 - C_3 -Alkyl oder Cyclopropyl, insbesondere für Methyl steht.

Gruppe d: Verbindungen der Formel I, worin Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht; R_1 Wasserstoff, Methyl, C_3 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl bedeutet und R_2 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht.

Innnerhalb der Gruppen (a) bis (d) sind vor allem jene Vertreter bevorzugt, bei denen R_3 für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt wegen ihrer ausgeprägten systemischen Antiflohaktivität ist die Verbindung:

1-[N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)]-N-ethylamino-1-methylamino-2-nitroethylen, aber auch ihre unmittelbaren Homologen.

Unter dem Begriff Alkyl sind im Rahmen vorliegender Erfindung je nach Anzahl der angegebenen Kohlenstoffatome folgende geradkettige und verzweigte Gruppen zu verstehen, z.B.: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert. Butyl, Isobutyl, etc.. Unter Hal soll hier und im folgenden Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, vor allem jedoch Chlor verstanden werden. Cycloalkyl selbst oder als Bestandteil eines Substituenten steht je nach Anzahl der angegebenen Kohlenstoffatome für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, etc., wobei Cyclopropyl besonders bevorzugt ist.

Verbindungen des unter Formel I fallenden Strukturtypus werden einschliesslich ihres Herstellungsverfahrens in EP-0'302'389 beschrieben. Die Verbindungen der Formel I können nach den EP-0'302'389 offenbarten Methoden oder analog zu den dort beschriebenen Substanzen hergestellt werden. Diese Publikation offenbart eine weit gefasste Klasse von Substanzen, von denen die obigen Vertreter nur eine ausgewählte

Untergruppe darstellen, die dort jedoch nicht als Gruppe in Erscheinung tritt. Die in EP-0'302'389 offenbarte Substanzklasse wird als insektizid und akarizid beschreiben. Als bevorzugtes Anwendungsgebiet werden pflanzenschädigende Insekten und Milben angegeben. Ein Hinweis auf eine Antiflohwirkung fehlt.

EP-0'302'833 offenbart ebenfalls eine Gruppe von Substanzen, die strukturell denjenigen der obigen Formel I nahekommen oder zum Teil strukturell mit diesen überlappen. Der wesentliche strukturelle Unterschied der konkret offenbarten Substanzen gegenüber denen der Formel I besteht darin, dass sie eine unsubstituierte Pyridylgruppe aufweisen, während die Verbindungen der Formel I am Pyridylrest einfach halogeniert sind. Von den in EP-0'302'833 offenbarten Verbindungen wird gesagt, dass sie bei günstiger Warmblüter- und Pflanzenverträglichkeit wertvolle Wirkstoffe in der Schädlingsbekämpfung darstellen und sich zur Bekämpfung von Schädlingen an Tieren und Pflanzen eignen. Unter den tierschädigenden Insekten wird die Ordnung Siphonaptera (Flöhe) spezifisch genannt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass bei den Verbindungen der obigen Formel I durch Einführung eines Halogenatoms in den Pyridylrest eine ganz unerwartete und signifikant gesteigerte Antiflohaktivität auftritt. Dies geht eindeutig aus dem Vergleich des erfindungsgemässen Grundvertreters und des strukturell nächstvergleichbaren Vertreters des Standes der Technik hervor. Die entsprechenden Vergleichsdaten sind weiter unten in den biologischen Beispielen angegeben.

Die hervorragende Aktivität der Verbindungen der Formel I gegen Flöhe ist deshalb so bedeutungsvoll, weil der Befall von Flöhen an Haus- und Schosstieren, insbesondere bei Hunden und Katzen immer noch ein nur unzureichend gelöstes Problem für den Veterinär und den Tierhalter darstellt.

Auf Grund des komplizierten Lebenszykluses von Flöhen ist keine der bekannten Methoden zur Bekämpfung dieser überaus lästigen Parasiten, die nicht nur Krankheiten übertragen, sondern auch unangenehme Allergien verursachen, rundum zufriedenstellend, insbesondere, weil die meisten der bekannten Bekämpfungsmethoden darauf beruhen, dass die Aktivsubstanz auf den Lebensraum der verschiedenen Flohstadien appliziert wird. Diese Vorgehensweise ist jedoch wegen des komplexen Lebenszyklus der Flöhe sehr aufwendig, kann faktisch nicht alle Lebensräume erfassen und ist daher entsprechend unzuverlässig.

Ist die Bekämpfung z.B. auf die Behandlung der ausgewachsenen Flöhe im Fell

ausgerichtet, was üblicherweise durch Applikation eines Antiflohmittels auf das Fell des Wirtstieres bewerkstelligt wird, so bleiben die unterschiedlichen juvenilen Stadien der Flöhe, die nicht nur im Fell des Tieres, sondern hauptsächlich auf dem Boden, auf Teppichen, auf dem Schlafplatz des Tieres, auf Stühlen, im Garten und all den andern Plätzen, mit denen das befallene Tier in Berührung kommt, existieren, völlig ausser acht. Erwachsene Katzen- und Hundeflöhe (*Ctenocephalides felis* und *C. canis*) leben normalerweise im Fell der Wirtskatze bzw. des Wirtshundes. Sie ernähren sich vom Blut des Wirtstieres und legen ihre Eier in sein Fell. Da diese Eier jedoch nicht selbsthaftend sind, fallen sie im allgemeinen rasch ab und können am Boden, auf Teppichen, im Hunde- und Katzenkorb, auf den vom Tier benutzten Stühlen, im Garten, im Hinterhof, usw. gefunden werden.

Das bedeutet, dass der gesamte Lebensraum der Schosstiere mit Floheiern verseucht ist, aus denen sich innerhalb von zwei Tagen die Larven bilden. Man unterscheidet bei den Larven drei Entwicklungsstadien, die jeweils drei Tage dauern. Im letzten Stadium spinnt die Larve ihren Kokon und verwandelt sich in die Puppe. Unter günstigen Bedingungen, d.h. 33°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 65 %, findet die Umwandlung vom Ei zur Puppe in etwa 8 bis 10 Tagen statt. Nach etwa weiteren 8 Tagen entstehen in den noch immer auf dem Boden, den Teppichen, den Schlafplätzen, den Stühlen, usw. liegenden Kokons die jungen, fertigen Flöhe. Die jungen erwachsenen Flöhe verharren dort bis sie die Gegenwart eines akzeptablen Wirtstieres spüren, dann schlüpfen sie aus ihrem Kokon und versuchen auf das Wirtstier zu springen. Daraus ersieht man, dass es mindestens drei Wochen dauert, bis sich aus einem Ei ein erwachsener Jungfloh entwickelt, der in der Lage ist, das Wirtstier erneut zu befallen.

Dieser Jungfloh kann jedoch monatelang, möglicherweise bis zu einem Jahr in seinem Kokon verbleiben. Andererseits kann unter weniger optimalen Bedingungen die Entwicklung vom Ei bis zum erwachsenen Jungfloh 4 bis 5 Monate beanspruchen. Flöhe benötigen zur Erlangung ihrer sexuellen Reife Blut als Nahrungsmittel, um sich vermehren zu können, und dieses Blut muss auch vom richtigen Wirtstier stammen. Es wird normalerweise den Ausscheidungen der adulten Flöhe entnommen, die auf dem Wirtstier leben. Diese Ausscheidungen enthalten hohe Anteile an unverdaulichem Blut.

Dieser lange Lebenszyklus, der getrennt vom Wirtstier stattfindet, hat einen bedeutenden Einfluss auf eine erfolgreiche Flohbekämpfung am Wirtstier.

Nur wenn sich die Flöhe im Fell des Wirtstieres sehr rasch erfolgreich bekämpfen lassen, d.h., wenn alle erwachsenen Flöhe in sehr kurzer Zeit durch eine entsprechende Wirksubstanz abgetötet werden, ist die Katze bzw. der Hund vor dem Risiko eines Wiederbefalls durch neu ausgeschlüpfte Jungflöhe aus seinem Lebensraum bewahrt.

Der Flohbefall von Hunden und Katzen hat nicht nur für das zu behandelnde Tier, sondern auch für den Tierhalter unangenehme Begleiterscheinungen. Derartige Unannehmlichkeiten führen z.B. zu lokalen Reizungen oder lästigem Juckreiz und münden oft zu heftigem Kratzen. Ein grosser Teil der Tiere wird allergisch gegen die Ausscheidungen der Flöhe, was auf dem Tierkörper zu sehr juckenden und krustigen Hautveränderungen rund um die Biss-Stellen führt. Diese Hautveränderungen weisen normalerweise einen Durchmesser von etwa 3 mm oder mehr auf und machen das Tier oft bissig und veranlassen es zu kratzen, so dass es in der Folge stellenweise zu Haarausfall kommt.

Darüberhinaus sind flohinfizierte Tiere dauernd der Gefahr ausgesetzt, dass sie sich mit *Dipylidium*, einer Bandwurmart, infizieren, die durch Flöhe übertragen wird.

Der Flohbefall ist nicht nur für das befallene Tier äusserst lästig, sondern verursacht auch bei dem Tierhalter unangenehme Begleiterscheinungen, dann schliesslich erkennt dieser an dem ungewöhnlichen Verhalten seines Schosstieres, dass dieses krank ist und leidet und, dass er ihm helfen muss. Darüberhinaus kann es für den Tierhalter unangenehm werden, wenn er sein befallenes Tier abschafft, dieses stirbt oder es zeitweise aus der gewohnten Umgebung entfernt wird, da die auf dem Boden befindlichen neu entpuppten Flöhe bei langer Abwesenheit eines geeigneten Wirtstieres notgedrungenermassen den Menschen befallen, obwohl sie sich mit menschlichem Blut als einziger Nahrungsquelle nicht vermehren können. Selbst wenn der Hund oder die Katze anwesend ist, kann der Tierhalter von den Flöhen gebissen werden.

Ferner können Hunde- und Katzenflöhe, bzw. deren Ausscheidungen bei manchen Menschen zu Allergie-ähnlichen Hauterkrankungen führen, die in manchen Fällen zur Abschaffung des Schosstieres zwingen. Eine wirksame Bekämpfung der Flöhe bei Hunden und Katzen war daher schon von jeher wünschenswert.

Es sind eine Reihe herkömmlicher Bekämpfungsmethoden bekannt, die jedoch verschiedenartige Nachteile aufweisen. Benützt man z.B. Flohkämme, die oberflächlich mit einem Insektizid kodiert sind, so bleibt dem Tierhalter nichts anderes übrig, als das

Tier intensiv und oft zu kämmen, was je nach Grösse des Tieres wenige Minuten bis zu einer Stunde in Anspruch nehmen kann und nicht von jedem Tier geduldig hingenommen wird. Aber auch nicht jeder Tierhalter ist bereit die Zeit hierfür aufzubringen. Die Verwendung von entsprechenden Floh-aktiven Shampoos kann in vielen Fällen nicht erfolgen, da die meisten Katzen aber auch zahlreiche Hunde sich nicht oder nur unter Gewaltanwendung baden lassen, so das Wasser und Wirkstoff verspritzt werden, die beseitigt werden müssen. Ausserdem hält die Wirkung einer solchen Bade-Behandlung höchstens ca. eine Woche lang an, und die umständliche Prozedur muss wiederholt werden. Mit den selben oder ganz ähnlichen Problemen hat man bei der Verwendung von Einölungen (dips) oder Spülungen (rinses) zu rechnen. Auch der Einsatz von Pudern (dusting powders) wird vom Tier im allgemeinen nicht widerstandslos hingenommen, da man doch einige Minuten braucht, und die gesamte Felloberfläche gleichmässig zu behandeln, wobei zwangsläufig etwas Staub in Maul, Nase und Augen gelangt. Selbst bei sorgfältiger Anwendung kann nicht ausgeschlossen werden, dass Tier und Mensch von dem Puder inhalieren. Es ist praktisch unvermeidbar, dass auch der Mensch in mehr oder weniger intensiven Kontakt mit dem Mittel kommt.

Bei dem Einsatz von Sprays kann manch einer die unliebsame Ueberraschung erleben, da die meisten Tiere insbesondere Katzen, bereits bei dem Sprühgeräusch die Flucht ergreifen oder aggressiv reagieren. Darüberhinaus haben Sprays auch alle unter den Pudern aufgezählten Nachteile, wobei hinzukommt, dass sie sich noch feiner in der Atmosphäre verteilen und daher von Mensch und Tier inhaliert werden. Flöhe werden häufig auch mit sogenannten Floh-Halsbändern bekämpft, die vorübergehend eine gute Effektivität gewährleisten. Eine gewisse Schwäche zeigt sich bei dieser Behandlung insbesondere durch die lokal sehr begrenzte Applikation. Zwar beträgt die abtötende Wirkung im Hals- und Brustbereich im allgemeinen 100 %; weiter wegliegende Körperpartien wurden jedoch kaum beeinflusst. Ausserdem ist die Wirkung dieser Bänder zeitlich begrenzt. Daneben sehen viele dieser Halsbänder unattraktiv aus und können das Tier stören. Man kann heute auch Medaillons kaufen, die an gewöhnliche Halsbänder gehängt werden können und aktiv sein sollen. Diese sehen zwar optisch ansprechend aus, ihre Wirkung ist jedoch unbefriedigend, da der Fellkontakt mangelhaft ist. Einige floh-aktive Organophosphorverbindungen werden auch als Spot-On-Formulierungen angeboten und somit auf einer lokal begrenzten Stelle des Fells aufgetragen. Sie zeigen im allgemeinen gegen adulte Flöhe kurzfristig gute Wirkung, wobei die angewendeten Mittel oft jedoch problematische Toxwerte aufweisen. Organophosphorverbindungen wurden zum Teil auch oral verabreicht, wobei ihnen jedoch enge Sicherheitsgrenzen gesetzt sind

und die keinesfalls mit anderen Organophosphorverbindungen gleichzeitig appliziert werden dürfen.

Insgesamt kann gesagt werden, dass die bisherigen Verfahren, die die Abtötung des adulten Flohs anstreben, vor allem deshalb so unbefriedigende Ergebnisse liefern, weil sie von der Geduld und der Geschicklichkeit des Anwenders mit dem befallenen Wirtstieres umzugehen abhängen. Der Erfolg der gängigen Mittel steht und fällt damit, wie oft und wie umfassend der Anwender, und das ist im Normalfall der Tierhalter, den Wirkstoff auf das Wirtstier appliziert und wie gründlich er die Umgebung, in der das Wirtstier lebt, desinfiziert. Die bisherigen Methoden sind relativ aufwendig, zeitraubend und langfristig nicht besonders erfolgsversprechend. Kurzfristig lassen sich mit den herkömmlichen Mitteln durchaus Linderungen erreichen.

Was bei den herkömmlichen Methoden bzw. Mitteln bisher nicht genügend beachtet wurde, ist die Tatsache, dass auf Grund des besonderen Lebenszyklus der Flöhe Hunde und Katzen immer wieder von neuen infiziert werden, zum einen, da ein Kontakt mit den Floheiern, Flohlarven und jungen, adulten Flöhen auf dem Boden bzw. in der nächsten Umgebung des Tieres nicht vermeidbar ist, zum anderen, weil viele Schosstiere immer wieder mit infizierten Artgenossen in Berührung kommen.

Die ständig wiederkehrende Reinfestation wird mit herkömmlichen Mitteln unzureichend verhindert oder ist nur mit grossen Aufwandsmengen an Desinfektionsmittel etc. erreichbar.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, dass man mit Hilfe bestimmter systemischer Applikationsarten und unter Einsatz der Verbindungen der Formel I als Aktivsubstanzen, die die adulten Flöhe sehr rasch und vollständig beseitigen kann und dadurch blockierend in den komplexen Entwicklungszyklus der Flöhe eingreifen kann. Da diese Substanzen ihre ausgezeichnete Antifloh Wirkung auch dann noch voll entfaltet, wenn man sie systemisch, d.h. oral, parenteral, subkutan, intramuskulär oder intravenös an das Wirtstier verabreicht, ist es möglich, durch ihre gezielte periodische Verabreichung den geschilderten dargestellten Teufelskreis der ständig wiederkehrenden Reinfestation auf einfache Weise durchbrechen, bis alle Jungstadien im Lebensbereich des Wirtstieres ausgestorben sind. Die Flöhe werden getötet, an ihrer Vermehrung gehindert, die juvenilen Stadien werden am Heranwachsen gehindert, können das Wirtstier nicht mehr befallen, wodurch der Lebensraum von Hunden und Katzen auf Dauer flohfrei gehalten werden kann. Die einzige unvermeidbare Reinfestationsmöglichkeit erstreckt sich auf den Kontakt

mit befallenen Artgenossen und dieser Aspekt kann naturgemäss nur mit Hilfe einer Dauerbehandlung hundertprozentig ausgeschlossen werden. Dieses Restrisiko ist jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Es wurde nunmehr gefunden, dass durch orale Gabe, parenterale Gabe oder auch durch Implantat einer gegen Flöhe wirksamen Menge von Verbindungen der Formel I der Befall durch Flöhe an Haustieren, wie Katzen und Hunden drastisch reduziert oder völlig verhindert werden kann.

Erstaunlich im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ist jedoch, dass die volle Wirkung auch dann noch erreicht wird, wenn man einen der Wirkstoff in relativ niedrigen Aufwandmengen an das Wirtstier verabreicht und er erst auf dem Umweg über den Magendarmtrakt und somit über das aufgesaugte Blut den adulten Floh als Zielobjekt erreicht. Mit der vollständigen Abtötung der adulten Flöhe nach systemischer Verabreichung der Wirksubstanz ist nunmehr eine Ausmerzungen der Flöhe erreichbar. Durch Kombination dieser systemischen Anwendung der Wirksubstanz mit begleitenden Massnahmen, z.B. Desinfektion des Aufenthaltsortes des Wirtstieres ist eine noch rasche Beseitigung des Flohproblems möglich; aber auch ohne diese begleitenden Massnahmen wird die Flohpopulation innerhalb wenigen Wochen oder spätestens nach Monaten ganz oder auf ein akzeptables Minimum reduziert.

Die Verbindungen der Formel I zeigen insofern eine Wirkung auf juvenile Flohstadien, dadurch, dass Flohlarven, die aus den Floheiern schlüpfen, im wesentlichen auf die Ausscheidungen der erwachsenen Flöhe angewiesen sind, da sie sich von diesen Exkrementen ernähren. Die Ausscheidungen von Flöhen enthalten jedoch noch hohe Anteile an unverdaulichem Blut des Wirtstieres und dienen den sich entwickelnden Flöhen als Proteinquelle. Da die Wirksubstanzen der Formel I die adulten Flöhe jedoch sehr rasch abtötet, fehlen die notwendigen Ausscheidungen, und den Jungstadien ist der Nährboden entzogen, so dass diese zugrunde gehen bevor sie das Adultenstadium erreichen. Auch dies trägt massgeblich zur Unterbrechung des komplexen Lebenszyklus der Flöhe bei und verhindert, dass die Wirtstiere sich in ihrem bevorzugten Lebensraum durch die überall verstreuten Eier und daraus schlüpfenden Larven laufend neu infizieren.

Die vorliegende Erfindung umfasst somit zwei Aspekte, einmal die bereits beschriebene Methode zur Verhinderung einer Reinfestation von Haustieren mit Flöhen, gleichzeitig natürlich auch die Unterdrückung der Vermehrung von Flöhen.

Erfindungswesentlich ist, dass die Verbindungen der Formel I so verabreicht werden, dass sie vom adulten, saugenden Floh mit dem Blut des Wirtstieres in ausreichender Menge aufgenommen werden können und den adulten Floh rasch töten bevor dieser über seine Ausscheidungen genügend nicht-kontaminierte Nahrung für die Flohlarven bereitstellen kann. Dies wird mit der erfindungsgemässen Wirksubstanzen mit verschiedenen Applikationsformen erreicht, z.B. indem man den formulierten Wirkstoff oral verabreicht. Formuliert heisst in diesem Fall z.B. in Form eines Pulvers, einer Tablette, eines Granulats, einer Kapsel, einer Emulsion, eines Schaumes, im mikroenkapsulierter Form, etc., wobei man das Präparat dem Tier nicht unbedingt direkt zu geben braucht, sondern zweckmässigerweise unter sein Futter mischt, da diese Applikationsform sowohl dem Wirtstier, als auch dem Anwender die wenigsten Unannehmlichkeiten verursacht. Selbstverständlich können alle oral zu verabreichenden Kompositionen neben üblichen Formulierungsstoffen weitere Zusätze enthalten, die die freiwillige Aufnahme durch das Wirtstier fördern, z.B. geeignete Duft- und Aromastoffe. Die orale Verwendung ist, auf Grund ihrer einfachen Ausführbarkeit, eine der bevorzugten Gegenstände dieser Erfindung. Eine weitere Applikationsart ist der parenterale Einsatz, z.B. durch subkutane Injektion oder Injektion in die Vene oder das Langzeitpräparat (Depotform) in Form eines Implantates.

Die orale Applikation schliesst z.B. das Verabreichen von Hunde- und Katzenfutter ein, das die Aktivsubstanz bereits beigemischt enthält, z.B. als Biskuits oder als Leckerbissen, als Kautablette, als wasserlösliche Kapseln oder Tabletten, in wasserlöslicher Form die auf das Futter getropft werden kann oder in sonstigen, dem Tierfutter beimengbaren Formen. Die Implantate schliessen auch alle Vorrichtungen ein, die in den Körper des Tieres zur Substanzabgabe eingebracht werden können.

Perkutane Applikationsformen schliessen beispielsweise die subkutane, dermale, intramuskuläre und sogar intravenöse Verabreichung injizierbarer Formen ein. Dabei können ausser den üblichen Injektionsspritzen mit Nadeln auch nadellose Druckstossapparate, aber auch Pour-on- und Spot-on-Formulierungen zweckdienlich sein.

Durch Wahl einer geeigneten Formulierung ist es möglich das Eindringungsvermögen des Wirkstoffes durch das lebende Gewebe des Tieres zu fördern bzw. seine Verfügbarkeit aufrechtzuerhalten. Dies ist von Bedeutung, wenn z.B. ein sehr schwerlöslicher Wirkstoff eingesetzt wird, dessen geringe Löslichkeit eine löslichkeitsfördernde Massnahme erfordert, da die Körperflüssigkeit des Tieres nur geringe Mengen des Wirkstoffes auf

einmal zu lösen vermag.

Ferner kann der Wirkstoff auch in einer Matrixformulierung vorliegen, die auf physikalische Weise seine Zersetzung verhindert und die laufende Verfügbarkeit des Wirkstoffs aufrechterhält. Diese Matrixformulierung wird in den Körper injiziert und verbleibt dort als eine Art Depot, aus dem der Wirkstoff kontinuierlich freigesetzt wird. Derartige Matrixformulierungen sind dem Fachmann bekannt. Es handelt sich im allgemeinen um wachsartige, halbfeste Substanzen, wie z.B. pflanzliche Wachse und Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht.

Eine hohe Verfügbarkeit des Wirkstoffs wird auch durch Einführung eines Implantats der Aktivsubstanz in das Tier erhalten. Solche Implantate sind in der Veterinärmedizin weit verbreitet und bestehen oftmals aus silikonhaltigem Gummi. Die Aktivsubstanz ist dabei im festen Gummi dispergiert oder befindet sich im Innern eines Gummihohlkörpers. Zu beachten ist dabei, dass eine Aktivsubstanz ausgewählt wird, die im Gummiimplantat löslich ist, da sie zuerst im Gummi gelöst wird und dann kontinuierlich aus dem Gummimaterial in die Körperflüssigkeit des zu behandelnden Tieres sickert.

Die Freigaberate der Aktivsubstanz aus dem Implantat und damit die Zeitspanne, in der das Implantat eine Wirkung zeigt, wird im allgemeinen von der Genauigkeit der Eichung (Wirkstoffmenge im Implantat) des Implantats, der Umgebung des Implantats und der Polymerformulierung aus der das Implantat hergestellt ist, bestimmt.

Die Verabreichung des Wirkstoffs mittels Implantat stellt einen weiteren bevorzugten Bestandteil der vorliegenden Erfindung dar. Eine derartige Verabreichung ist äusserst ökonomisch und effektiv, weil ein richtig dimensioniertes Implantat eine konstante Konzentration der Wirksubstanz im Gewebe des Wirtstieres gewährleistet. Implantate können heutzutage derart gestaltet und in einfacher Weise implantiert werden, dass sie den Wirkstoff über einige Monate zu liefern im Stande sind. Nach dem Implantieren entfällt jede weitere Belästigung des Tieres, und man braucht sich auch keinerlei Sorgen wegen der Dosierung mehr machen.

Die Verabreichung von veterinärmedizinischen Zusätzen zum Tierfutter ist auf dem Gebiet der Tiergesundheit bestens bekannt. Üblicherweise wird zunächst ein sogenanntes Premix (Vormixtur) hergestellt, in dem die Aktivsubstanz in einer Flüssigkeit dispergiert oder feinverteilt in festen Trägermaterialien vorliegt. Dieses Premix kann normalerweise,

in Abhängigkeit von der gewünschten Endkonzentration im Futter, etwa 1 bis 800 g der Substanz pro kg Premix enthalten.

Es ist zudem bekannt, dass Wirkstoffe durch die Bestandteile des Futters hydrolysiert oder geschwächt werden können. Solche Wirksubstanzen werden routinemässig in einer Schutzmatrix, z.B. in Gelatine, formuliert, bevor man sie dem Premix zusetzt.

Folglich betrifft die vorliegende Erfindung den Aspekt der Beseitigung der adulten Flöhe auf dem Haustier, als auch die Hinderung der Flohlarven an einer Weiterentwicklung durch Nahrungsmittelentzug, was einer systemischen Vorbeugung vor einer Reinfektion von Haustieren, insbesondere von Haustieren durch Flöhe gleichkommt. Dies wird dadurch erreicht, dass man dem besagten Wirtstier oral, parenteral oder mittels eines Implantates eine gegen Flöhe wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I zusetzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch den Aspekt der Verhütung der Vermehrung von Flöhen, der sich dadurch kennzeichnet, dass man Flöhen, über die systemische Verabreichung der Wirksubstanz an das Wirtstier, als Nahrungsmittel kontaminiertes-Blut zur Verfügung stellt, das eine gegen Flöhe wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I enthält. Dies wird am einfachsten erreicht indem man eine gegen Flöhe wirksame Menge Verbindung der Formel I dem Wirtstier in Form von Futterzusatz verabreicht und auf diese Weise an die auf dem Wirtstier lebenden Flöhe gelangen lässt.

Die Verbindungen der Formel I werden zweckmässigerweise in einer Dosierung von 0,01 bis 800, vorzugsweise 0,1 bis 200, insbesondere 0,5 bis 30 mg/kg Körpergewicht in Bezug auf das Wirtstier appliziert, wobei die orale Verabreichung bevorzugt ist.

Eine gute Dosis, die regelmässig an das Wirtstier verabreicht werden kann, liegt bei 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgt zweckmässigerweise täglich oder wöchentlich.

Die Gesamtdosis kann bei gleichem Wirkstoff von einer Tiergattung zur anderen und auch innerhalb einer Tiergattung variieren, da sie u.a. vom Gewicht und der Konstitution des Tieres abhängt.

Bei der erfindungsgemässen Verwendung wird der Wirkstoff normalerweise nicht in

reiner Form appliziert, sondern vorzugsweise in Form eines Mittels, das neben dem Wirkstoff applikationsfördernde Bestandteile enthält, wobei solche Bestandteile in Frage kommen, die dem Wirtstier zuträglich sind. Selbstverständlich können neben der erfindungsgemässen Bekämpfung der adulten Flöhe zusätzlich mit konventionellen Methoden, die die juvenilen Flohstadien bekämpft werden, letzteres ist jedoch nicht zwingend notwendig.

Derartige erfindungsgemäss anzuwendende Mittel enthalten in der Regel 0,1 bis 99 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 95 Gew.-%, einer Verbindung der Formel I und 99,9 bis 1 Gew.-%, insbesondere 99,9 bis 5 Gew.-%, eines festen oder flüssigen, untoxischen Zusatzstoffes, darunter 0 bis 25 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 25 Gew.-%, eines untoxischen Tensides.

Während als Handelsware eher konzentrierte Mittel bevorzugt werden, verwendet der Endverbraucher in der Regel verdünnte Mittel.

Solche Mittel können noch weitere Zusätze wie Stabilisatoren, Entschäumer, Viskositätsregulatoren, Bindemittel, Haftmittel sowie andere Wirkstoffe zur Erzielung spezieller Effekte enthalten.

Als Formulierungshilfsstoffe können die aus der veterinärmedizinischen Praxis für orale, parenterale und Implantate bekannten Materialien eingesetzt werden. Nachfolgend seien einige Beispiele genannt.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinyl-pyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls magensaftresistenten, Ueberzügen versehen werden, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, oder

Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von magensaftresistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe, Aromastoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

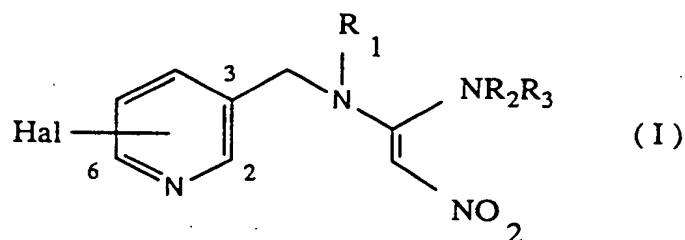
Weitere oral anwendbare Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können. Bevorzugt sind u.a. Kapseln, die sowohl leicht zerbröckeln als auch unzerkaut geschluckt werden können.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffes in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffes, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyloleat, oder Triglyceride verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten.

Die Präparate der vorliegenden Erfindung können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt werden. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung, schränken jedoch deren Umfang in keiner Weise ein. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Tabelle: Beispiele erfindungsgemäss einsetzbarer Verbindungen der Formel I



Verb. Nr.	Hal	R ₁	R ₂	R ₃	Schmelzpkt. in °C
1.1	6-Cl	CH ₃	CH ₃	H	87-90
1.2	6-Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	H	gelbes Öl
1.3	6-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	H	112-114
1.4	6-Cl	CH ₃	C ₃ H _{7-i}	H	133-135
1.5	6-Cl	CH ₃	C ₄ -H _{9-n}	H	
1.6	6-Cl	CH ₃	C ₄ -H _{9-t}	H	
1.7	6-Cl	CH ₃	C ₄ -H _{9-s}	H	
1.8	6-Cl	CH ₃	C ₅ -H _{9-n}	H	
1.9	6-Cl	CH ₃	C ₆ -H _{13-n}	H	
1.10	6-F	CH ₃	CH ₃	H	100-100,5
1.11	5-Br	CH ₃	CH ₃	H	116-117
1.12	2-Cl	CH ₃	CH ₃	H	106-113
1.13	6-Cl	C ₃ H _{7-i}	CH ₃	H	
1.14	6-Cl	C ₄ -H _{9-n}	CH ₃	H	
1.15	6-Cl	C ₄ -H _{9-t}	CH ₃	H	
1.16	6-Cl	C ₄ -H _{9-s}	CH ₃	H	
1.17	6-Cl	C ₆ -H _{13-n}	CH ₃	H	
1.18	6-Cl	cyclopropyl	CH ₃	H	104-105
1.19	6-Cl	cyclobutyl	CH ₃	H	
1.20	6-Cl	cyclopentyl	CH ₃	H	
1.21	6-Cl	cyclohexyl	CH ₃	H	
1.22	6-Cl	cycloheptyl	CH ₃	H	
1.23	6-Cl	H	CH ₃	H	158-161

Verb. Nr.	Hal	R ₁	R ₂	R ₃	Schmelzpkt. in °C
1.24	6-Cl	C ₂ H ₅	H	H	159-161
1.25	6-Cl	CH ₃	H	H	202 Zers.
1.26	5-Cl	CH ₃	CH ₃	H	
1.27	4-Cl	CH ₃	CH ₃	H	
1.28	6-Cl	cyclopropyl	C ₂ H ₅	H	144-146
1.29	6-F	C ₂ H ₅	CH ₃	H	Öl
1.30	6-Br	C ₂ H ₅	CH ₃	H	79-80
1.31	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	97-98
1.32	6-Br	CH ₃	CH ₃	H	130-131
1.33	6-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	110-112
1.34	6-Cl	H	C ₂ H ₅	CH ₃	87-88
1.35	6-Cl	C ₃ H ₇ -i	H	H	Harz
1.36	6-Cl	H	H	H	188-190
1.37	6-Cl	C ₃ H ₇ -n	H	H	185-186
1.38	6-Cl	C ₃ H ₇ -n	H	CH ₃	102-103
1.39	6-Cl	C ₃ H ₇ -i	H	CH ₃	119-120
1.40	6-Cl	cyclopropyl	H	cyclo- propyl	113-115

In den nachfolgenden Formulierungsbeispielen steht der Begriff Wirkstoff stellvertretend für 1-[N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)]-N-ethylamino-1-methylamino-2-nitroethylen.

Beispiel 1: Tabletten enthaltend 25 mg des Wirkstoffs können folgendermassen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizenstärke	7,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung: Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben, mit dem Magnesiumstearat vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Maschenweite verpresst.

Beispiel 2: Tabletten enthaltend 0,02 g Wirkstoff werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 10'000 Tabletten)

Wirkstoff	200,00 g
Lactose	290,80 g
Kartoffelstärke	274,70 g
Stearinsäure	10,00 g
Talk	200,00 g
Magnesiumstearat	2,50 g
Kolloidales Siliciumdioxid	32,00.
Ethanol	q.s.

Ein Gemisch des Wirkstoffs, der Lactose und 194,70 g Kartoffelstärke wird mit einer ethanolischen Lösung der Stearinsäure befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man die restliche Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das kolloidale Siliciumdioxid zu und presst die Mischung zu Tabletten von je 0,1 g Gewicht, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen werden können.

Beispiel 3: Kapseln, enthaltend 0,025 g des Wirkstoffs können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)

Wirkstoff	25,00 g
Lactose	249,80 g
Gelatine	2,00 g
Maisstärke	10,00 g
Talk	15,00 g
Wasser	q.s.

Man mischt den Wirkstoff mit der Lactose, befeuchtet die Mischung gleichmässig mit einer wässrigen Lösung der Gelatine und granuliert sie durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2-1,5 mm. Das Granulat mischt man mit der getrockneten Maisstärke und dem Talk und füllt Portionen von 300 mg in Hartgelatine kapseln (Grösse 1) ab.

Beispiel 4: Premix (Futterzusatzmittel)

- 0,25 Gewichtsteile Wirkstoff und
- 4,75 Gewichtsteile sekundäres Calciumphosphat, Tonerde, Aerosil, Carbonat oder Kalk werden bis zur Homogenität mit
- 95 Gewichtsteilen eines Tierfutters gemischt.

Beispiel 5: Premix (Futterzusatzmittel)

- 0,40 Gewichtsteile Wirkstoff und
- 5,00 Gewichtsteile Aerosil/Kalk (1:1) werden bis zur Homogenität mit
- 94,6 Gewichtsteilen eines käuflichen Trockenfutters gemischt.

Beispiel 6: Emulgierkonzentrat

- 20 Gewichtsteile des Wirkstoffs werden mit
- 20 Gewichtsteilen des Emulgators, z.B. eines Gemisches von Alkylarylpolyglykolether mit Alkylarylpolysulfonaten, und mit
- 60 Gewichtsteilen eines Lösungsmittels so lange gemischt, bis die Lösung vollständig homogenisiert ist. Durch Verdünnen mit Wasser erhält man Emulsionen gewünschter Konzentration.

Beispiel 7: Lösungen (z.B. zur Verwendung als Trinkzusatz)

- 15 Gewichtsprozent des Wirkstoffs in 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan,
- 10 Gewichtsprozent des Wirkstoffs in Diethylenglykolmonoethylether,
- 10 Gewichtsprozent in Polyethylenglykol 300, und
- 5 Gewichtsprozent in Glycerol.

Beispiel 8: Lösliches Pulver

- 25 Gewichtsteile Wirkstoff
- 1 Gewichtsteil Natriumlaurylsulfat,
- 3 Gewichtsteile kolloides Kieselgel, und
- 71 Gewichtsteile Harnstoff.

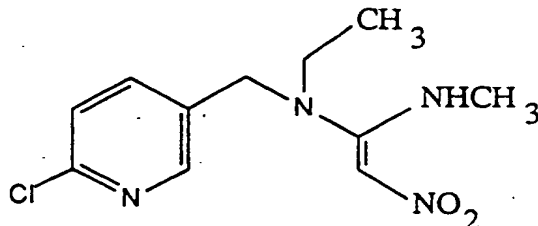
Die Bestandteile werden gemischt und bis zur Homogenität miteinander vermahlen.

Es können weitere biologisch aktive Substanzen oder Zusätze, die sich gegenüber den Wirkstoffen neutral verhalten und keinen schädlichen Einfluss auf das zu behandelnde Wirtstier haben, sowie Mineralsalze oder Vitamine den beschriebenen Kompositionen zugesetzt werden.

Biologische BeispieleBeispiel 9: Vergleichsversuch zur Wirkung gegen Ctenocephalides felis (Katzenfloh)

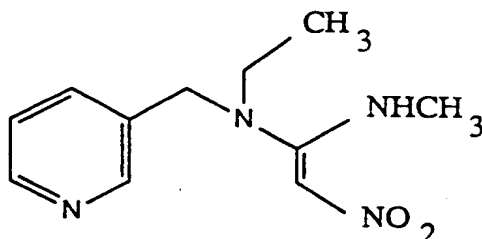
Gemäss dem nachfolgenden Protokoll wurden sowohl die erfindungsgemässe Wirksubstanz 1-[N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)]-N-ethylamino-1-methylamino-2-nitroethylen mit der chemischen Struktur:

Erfindungsgemässe
Substanz (A)



als auch der strukturell nächstvergleichbare in EP-0'302'833 genannte Vertreter der Formel:

Substanz (B)
des Standes
der Technik



vergleichend gegen eine unbehandelte Kontrollgruppe von Flöhen getestet.

Versuchsprotokoll:

20 adulte Flöhe der Art *Ctenocephalides felis* werden in einen flachen runden Käfig gegeben, der auf beiden Seiten mit Gaze verschlossen ist. Auf diesen Käfig wird nun ein Gefäß gestellt, das auf der unteren Seite mit einer Parafilmmembran verschlossen ist. Das Gefäß enthält Blut, das 1,0 ppm des Wirkstoffes enthält und konstant auf 37°C erwärmt wird. Die Flöhe nehmen das Blut durch die Membran auf. 24 und 48 Stunden nach Ansatz erfolgt die Auswertung. Aus dem Vergleich der Anzahl toter Flöhe mit behandeltem Blut zu denjenigen mit unbehandeltem Blut (Kontrollgruppe) wird die prozentuale Reduktion der Population (% Wirkung) bestimmt. 24 Stunden nach Behandlung wird das Blut durch neues ebenfalls behandeltes Blut ersetzt und der Versuch mit den überlebenden Flöhen fortgesetzt. Auch das unbehandelte Blut der Kontrollgruppe wird nach 24 Stunden ersetzt.

Resultate: Alle drei Gruppen von Flöhen [(Kontrollgruppe / unbehandeltes Blut); (Gruppe A / Blut behandelt mit der erfindungsgemässen Substanz A) und (Gruppe B / Blut behandelt mit der Substanz B aus dem Stand der Technik)] begannen sofort mit der Blutaufnahme sobald sie mit in die Testvorrichtung gesetzt wurden. Das Verhalten der Kontrollgruppe und der Gruppe B (Std.T.) bleiben über den Versuchszeitraum praktisch unverändert. Demgegenüber zeigten sich bereits eine halbe Stunde nach Versuchsbeginn bei der Gruppe A (erfindungsgemässe Behandlung) die ersten toxischen Erscheinungen. Nach 24 Stunden wurden folgende Einzelresultate beim Einsatz von je 2x20 Flöhen festgestellt (in % Mortalität):

Substanz	ppm A.S.	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4
B	1.0	0 %	5 %	0 %	0 %
A	1.0	100 %	95 %	95 %	100 %
Kontroll	0,0	0 %	0 %	0 %	0 %

Beispiel 10: In vivo-Vergleichsversuch zur Wirkung gegen Ctenocephalides felis (Katzenfloh)

In dieser vergleichenden Untersuchung wurden wie in Beispiel 9 wiederum die erfindungsgemässe Substanz A mit der strukturell nächstvergleichbaren Substanz B des Standes der Technik vergleichend an Katzen geprüft.

Prüft man andere Substanzen aus der Tabelle mit den beispielhaft angegebenen Verbindungen der Formel I, so kommt man zu absolut vergleichbaren Resultaten.

Versuchsprotokoll:

6 weibliche Hauskatzen im Alter von 1-2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 3,0 und 4,0 kg wurden in drei Gruppen mit je zwei Tieren eingeteilt. Eine Gruppe wurde zwar ebenfalls mit Flöhen infiziert, blieb aber unbehandelt und diente als Kontrollgruppe. Eine der übrigen Gruppen erhielt die Prüfsubstanz A, die andere die Substanz B jeweils in einer Dosierung von 10 mg/Kg Körpergewicht mittels einer Gelatine kapsel direkt in den Schlund. Jede der Aktivsubstanzen wurde vorher mit Laktose 1:1 vermischt. Unmittelbar nach Verabreichung der Wirksubstanzen wurden die Katzen in der Gegend des Wider- ristes mit je 20 Flöhen (16 weibliche und 4 männliche Flöhe) infestiert. Weitere Floh- infestationen mit weiteren 20 Flöhen erfolgten bei der Substanz A am Tage +2, +4 und +6. Bei den Katzen, die mit Substanz B behandelt wurden und bei der Vergleichsgruppe, war eine weitere Infestation mit Flöhen nicht erforderlich, da alle Flöhe von der Erstinfestation überlebt hatten.

Die Floheier wurden täglich eingesammelt und gezählt. Die Zahl der auffindbaren getöteten Flöhe wurde ebenfalls täglich bestimmt. Die Resultate der 2 Behandlungsgruppen wurden sowohl untereinander, als auch mit dem der Kontrollgruppe verglichen.

Resultate: Die Zahl der auffindbaren getöteten Flöhe sowie die Eiproduktion sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 wiedergegeben:

Tabelle 1: Zahl der getöteten Flöhe

Substanz	Katze-Nr.	Getötete Flöhe am Tage...									
		0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9
A	325	12*	1	0*	11	5*	0	2*	0	0	0
	343	9*	1	0*	8	2*	0	2*	0	0	0
B	351	0*	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	266	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrolle	339	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	599	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* Infestation mit 20 Flöhen

Bei der Substanz A wurde wurden bereits 6 Stunden nach Infestation mit den ersten 20 Flöhen 60% abgetötet. Selbst nach am zweiten Tag nach der erneuten Infestation mit weiteren 20 Flöhen wurden noch 55% der Flöge abgetötet. Die Wirkung der Substanz A sank erst am Tage 6 auf ca. 10% ab. Demgegenüber war zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe von Katzen, die mit Substanz B behandelt worden waren kein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Substanz B erwies sich bei den geringen Testkonzentrationen als unwirksam und für eine orale Verabreichung gegen Flöhe als unbrauchbar.

Tabelle 2: Eiproduktion

Substanz	Katze-Nr.	Eiproduktion am Tage...							
		+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9
A	325	0*	0	0*	0	37*	233	250	370
	343	0*	0	0*	60	0*	186	240	283
B	351	240	306	403	423	350	333	343	290
	266	106	266	386	313	286	290	326	303
Kontrolle	339	60	133	186	300	310	313	290	233
	599	96	110	156	146	166	116	200	170

* Infestation mit 20 Flöhen

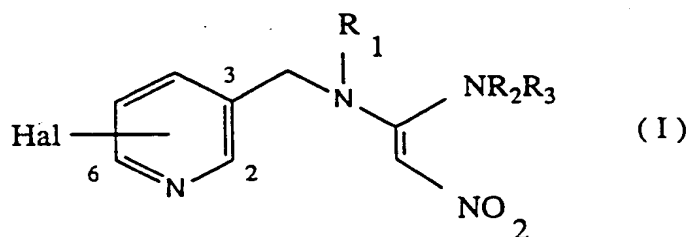
Bei der mit Substanz A behandelten Gruppe waren nach der ersten und zweiten Flohinfestation keine Floheier auffindbar. Bei der mit Substanz B behandelten Gruppe von Katzen und bei der Kontrollgruppe produzierten die weiblichen Flöhe die übliche Zahl von Eiern; es waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

Der Vergleichsversuch zeigt, dass Substanz A eine gute systemische Wirkung gegen adulte Flöhe für die Dauer von ca. 3-4 Tagen bewirkt. Substanz B kann hingegen bei der Testdosis als völlig unwirksam eingestuft werden. Es konnte weder vorhergesagt noch erwartet werden, dass die einfache Halogenierung der Pyridylgruppe eine derart signifikante Wirkungssteigerung hinsichtlich der systemischen Antiflohwirkung bringen würde.

Die Verbindungen, die in der Tabelle der erfindungsgemäss einsetzbaren Substanzen mit physikalischen Daten angegeben sind, zeigen eine vergleichbare Antiflohwirkung wie die erfindungsgemässe Substanz A. Auffällig ist vor allem die hervorragende Wirkung der Verbindungen 1.1 bis 1.4, 1.10 bis 1.12, 1.18, 1.28, 1.29, und 1.36 bis 1.40.

Patentansprüche

1. Verfahren zur systemischen Bekämpfung von Flöhen, vorzugsweise adulten Flöhen bei Haustieren, dadurch gekennzeichnet, dass man eine gegen Flöhe wirksame Menge einer Verbindung der Formel I



worin

Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, systemisch, vorzugsweise oral, parenteral oder in Form eines Implantates dem besagten Haustier verabreicht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um eine Verbindung der Formel I handelt, worin Hal in der 6-Position steht und vorzugsweise für Fluor, Chlor oder Brom steht, insbesondere jedoch Chlor bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um eine Verbindung der Formel I handelt, worin R₁ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl, vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl oder Cyclopropyl, insbesondere für Methyl steht.

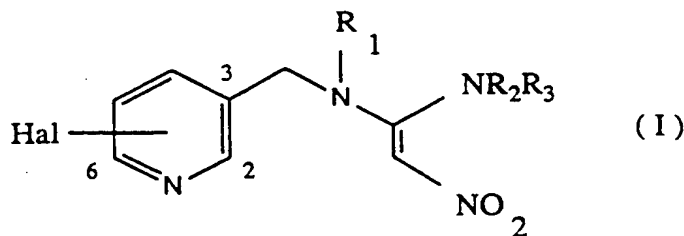
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um eine Verbindung der Formel I handelt, worin R₂ für C₁-C₃-Alkyl oder Cyclopropyl, insbesondere für Methyl steht.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 2 bis 4 handelt, worin R₃ für Wasserstoff steht.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Haustier um einen Hund oder eine Katze handelt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als begleitende Massnahme die juvenilen Flohstadien mit herkömmlichen larvizid oder ovizid wirkenden Antiflohmittel bekämpft.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man ein den Wirkstoff enthaltendes Mittel oral in regelmässigen Einzeldosen verabreicht.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aktivsubstanz dem Wirtstier in Aufwandmengen von etwa 0,01 mg/kg Körpergewicht bis etwa 800 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aktivsubstanz dem Wirtstier in Aufwandmengen von etwa 0,1 mg/kg Körpergewicht bis etwa 200 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aktivsubstanz dem Wirtstier in Aufwandmengen von etwa 0,5 mg/kg Körpergewicht bis etwa 30 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff der Katze oder dem Hund oral verabreicht.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man der Katze oder dem Hund regelmässig eine Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht der Aktivsubstanz verabreicht.
14. Verfahren zur Verhütung der Vermehrung von Flöhen bei Haustieren, vorzugsweise bei Hunden und Katzen, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Blut des besagten Haustieres eine gegen Flöhe aktive Menge einer Verbindung der Formel I

worin

- 25 -



Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet;

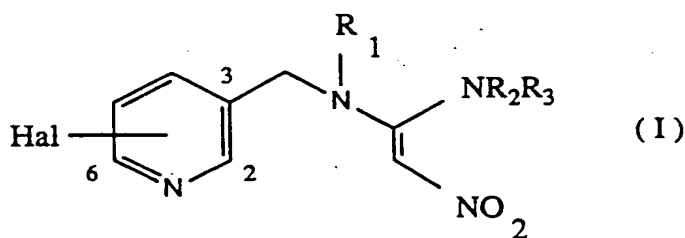
R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, zuzuführen.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um eine der in den Ansprüchen 2 bis 4 definierten Verbindungen der Formel I handelt.

16. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man eine wirksame Menge der Aktivsubstanz mit dem Futter dem Wirtstier verabreicht und diese durch die auf dem Wirtstier befindlichen Flöhe mit dem gesaugten Blut aufnehmen lässt.

17. Systemisch wirkendes Mittel zur Verhütung eines Befalls von Haustieren, vorzugsweise von Hunden und Katzen durch Flöhe, dadurch gekennzeichnet, dass es eine gegen Flöhe wirksame Menge einer Verbindung der Formel I



worin

Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und

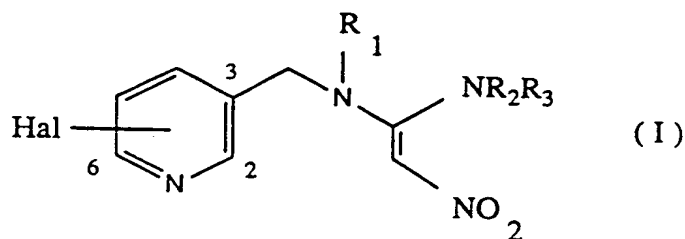
R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht, im Futter enthält.

18. Mittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Hunde- oder

Katzenfutter handelt.

19. Mittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Wirkstoff um eine Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 2 bis 4 handelt.

20. Verbindung der Formel I



worin

Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht zur Verwendung in einem Verfahren zur systemischen Bekämpfung von Flöhen, vorzugsweise adulten Flöhen bei Haustieren.

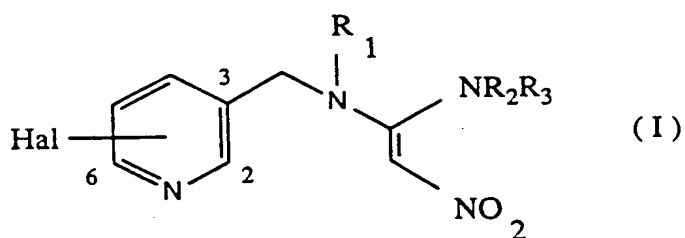
21. Verbindung der Formel I nach Anspruch 20 Verfahren zur systemischen Bekämpfung von Flöhen, vorzugsweise adulten Flöhen bei Haustieren, dadurch gekennzeichnet, dass Hal in der 6-Position steht und vorzugsweise für Fluor, Chlor oder Brom steht, insbesondere jedoch Chlor bedeutet.

22. Verbindung der Formel I nach Anspruch 20 zur Verwendung in einem Verfahren zur Verfahren zur systemischen Bekämpfung von Flöhen, vorzugsweise adulten Flöhen bei Haustieren, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl, vorzugsweise für Wasserstoff, Methyl oder Cyclopropyl, insbesondere für Methyl steht.

23. Verbindung der Formel I nach Anspruch 20 zur Verwendung in einem Verfahren zur Verfahren zur systemischen Bekämpfung von Flöhen, vorzugsweise adulten Flöhen bei Haustieren, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ für C₁-C₃-Alkyl, insbesondere für Methyl steht.

24. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 17 bis 23 zur Verwendung in einem Verfahren zur systemischen Bekämpfung von Flöhen, vorzugsweise adulten Flöhen bei Haustieren, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 für Wasserstoff steht.

25. Futterzusatzmittel für die systemische Bekämpfung von Flöhen bei Haustieren, dadurch gekennzeichnet, dass es als Aktivsubstanz eine Verbindung der Formel I



worin

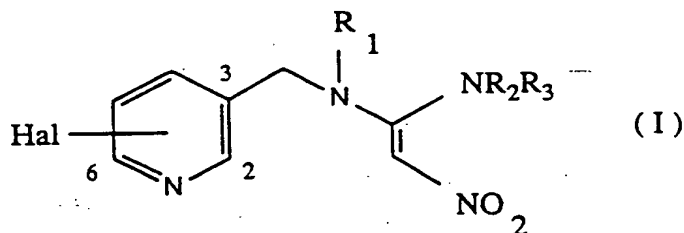
Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl bedeutet;

R_2 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht und

R_3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht in einer gegen Flöhe aktiven Menge enthält.

26. Verwendung von Verbindung der Formel I



worin

Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl bedeutet;

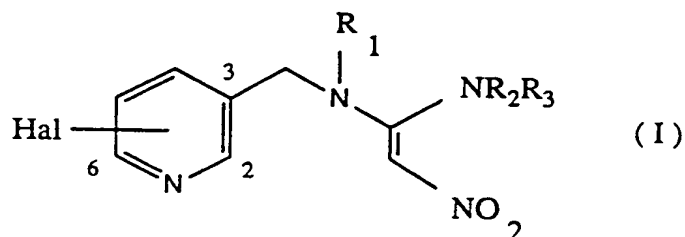
R_2 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl steht und

R_3 für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl steht zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Präparates zur systemischen Verabreichung an Haustiere zur Bekämpfung der auf dem

Haustier parasitierenden Flöhe.

27. Verwendung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der systemischen Verabreichung um orale, parenterale oder um Verabreichung in der Form eines Implantates an das besagte Haustier handelt.

28. Pakung enthaltend Einzeldosen von einer Verbindung der Formel I



worin

Hal für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht;

R₁ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet;

R₂ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und

R₃ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht in formulierter Form für die orale Anwendung gegen Flöhe beim Haustier, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in gebrauchsfertigen Einzeldosen von 0,01 mg/kg Körpergewicht bis etwa 800 mg/kg Körpergewicht vorliegt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 92/01161

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 5 A01N43/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. 5 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 302 389 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 8 February 1989 cited in the application see page 2, line 36 - page 3, line 4 see page 18, line 21 - line 50 see examples 10, 11, 41, 57, 58, 61, 64, 80-83	20-25
A	EP,A,0 255 803 (CIBA-GEIGY AG) 10 February 1988 see page 2, page 4, line 8 see claims	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 1993 (27.01.93)

Date of mailing of the international search report

2 February 1993 (02.02.93)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 375 907 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO K.K.) 4 July 1990 see page 2, line 10 - line 29 see page 9, lines 1-5, 51 see page 10, line 2 - line 7 see compounds No. 8, 11, 28-30	1-27
A	EP,A,0 302 833 (CIBA-GEIGY AG) 8 February 1989 cited in the application see page 2, line 3 - line 31 see page 7, line 27 - line 51 compound No. 3.3 see claims 1-4,9,18,19,24-26	1-27

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9201161
SA 59981

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 27/01/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0302389	08-02-89	EP-A- 0509559 JP-A- 2000171	21-10-92 05-01-90
EP-A-0255803	10-02-88	AU-B- 606349 AU-A- 7658187 JP-A- 63072631 US-A- 4973589 ZA-A- 8705776	07-02-91 11-02-88 02-04-88 27-11-90 08-02-88
EP-A-0375907	04-07-90	AU-B- 623219 AU-A- 4939090 CA-A- 2009735 EP-A- 0383091 US-A- 5051434 US-A- 5084467 US-A- 5054194 JP-A- 2288859 JP-A- 2288860	07-05-92 16-08-90 13-08-90 22-08-90 24-09-91 28-01-92 08-10-91 28-11-90 28-11-90
EP-A-0302833	08-02-89	AU-A- 2051088 JP-A- 1070468 US-A- 4918086 US-A- 5049571	09-03-89 15-03-89 17-04-90 17-09-91

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A01N43/40		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A01N	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	EP,A,0 302 389 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 8. Februar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 36 - Seite 3, Zeile 4 siehe Seite 18, Zeile 21 - Zeile 50 siehe Beispiele 10, 11, 41, 57, 58, 61, 64, 80-83 ---	20-25
A	EP,A,0 255 803 (CIBA-GEIGY AG) 10. Februar 1988 siehe Seite 2 - Seite 4, Zeile 8 siehe Patentansprüche --- -/-	1-27
<p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
27. JANUAR 1993		- 2. 02. 93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		MUELLNERS W.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 375 907 (NIHON TOKUSHU NOYAKU SEIZO K.K.) 4. Juli 1990 siehe Seite 2, Zeile 10 - Zeile 29 siehe Seite 9, Zeilen 1-5, 51 siehe Seite 10, Zeile 2 - Zeile 7 siehe Verbindungen Nr. 8, 11, 28-30 ---	1-27
A	EP,A,0 302 833 (CIBA-GEIGY AG) 8. Februar 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2, Zeile 3 - Zeile 31 siehe Seite 7, Zeile 27 - Zeile 51 Verbindung Nr. 3.3 siehe Ansprüche 1-4,9,18,19,24-26 -----	1-27

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9201161
SA 59981

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

27/01/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0302389	08-02-89	EP-A- 0509559	21-10-92
		JP-A- 2000171	05-01-90
EP-A-0255803	10-02-88	AU-B- 606349	07-02-91
		AU-A- 7658187	11-02-88
		JP-A- 63072631	02-04-88
		US-A- 4973589	27-11-90
		ZA-A- 8705776	08-02-88
EP-A-0375907	04-07-90	AU-B- 623219	07-05-92
		AU-A- 4939090	16-08-90
		CA-A- 2009735	13-08-90
		EP-A- 0383091	22-08-90
		US-A- 5051434	24-09-91
		US-A- 5084467	28-01-92
		US-A- 5054194	08-10-91
		JP-A- 2288859	28-11-90
		JP-A- 2288860	28-11-90
EP-A-0302833	08-02-89	AU-A- 2051088	09-03-89
		JP-A- 1070468	15-03-89
		US-A- 4918086	17-04-90
		US-A- 5049571	17-09-91

EPO FORM P0473